

DEMANSTA KOGNİTİF SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

Prof. Dr. Haşmet A. Hanağası

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Demansa neden olan hastalıkların çoğunun kesin tedavisi yoktur ve kullanılan ilaçlar genellikle semptomatik tedaviye yöneliktir. Demansa neden olan hastalıklarda kognitif semptomlarının tedavisi için girişimler büyük çoğunlukla Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Parkinson hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demans alanlarında olmuştur. Frontotemporal demans gibi daha az sıklıkta görülen nörodejeneratif demanslar ile ilgili çalışmalar hala oldukça sınırlıdır. Normal basınçlı hidrosefali, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi ya da diğer metabolik bozukluklara bağlı demansiyel sendromlar tedaviye iyi yanıt veren tablolardır. Bu nedenle tedavi edilebilir demansların erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Normal basınçlı hidrosefali için erken dönemde yapılan şant operasyonu kognitif, motor ve sfinkter ile ilgili yakınmaları düzeltebilir (Esmonde ve Cooke., 2002). Hipotiroidi veya vitamin B12 eksikliğine bağlı kognitif bozuklukta yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Son yıllarda otoimmün ensefalitlerin bir kısmı da tedavi edilebilir demanslar listesi içinde yerlerini almıştır.

Demans tedavisinde öncelikle hastanın kognisyonunu bozabilecek ilaçları kesmek (örneğin antikolinergikler) ve sistemik hastalıkları tedavi etmek gerekir. Böylelikle demansa neden olan hastalığa yönelik spesifik tedaviye başlanabilir.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığından *primer korunma* kognitif olarak normal kişilerin hastalığa dönüşmesinin engellenmesi olarak kabul edilir. Yaş, kadın cinsiyet ve genetik yüklülük gibi nedenler Alzheimer hastalığı için değişmez risk faktörleridir. Buna karşın değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması Alzheimer hastalığının görülme olasılığını belirgin olarak düşürür (Davignus ve ark., 2010). Değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması için kan basıncı

kontrolü, diğer vasküler risk faktörlerinin önlenmesi (obesite, sigara, yüksek kolesterol, diabet), devamlı mental ve fiziksel aktivitenin sağlanması ve akdeniz tipi diyet yapılabilir. Akdeniz tipi diyetten kastedilen omega-3, sebze, meyve ve kuruyemiştenden zengin bir beslenmedir. Yüksek eğitim düzeyinin de hastalığı önlemede koruyucu olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalığındaki değiştirilebilir risk faktörleri ile ilgili elimizde oldukça fazla veri olmasına rağmen yukarıdaki yaklaşımların hastalığı önlemedeki kesin etkisinin ne olduğunun belirlenmesi için büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik spesifik bir antihipertansif, statin, antidiyabetik, vitamin veya nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanılması kanıtla dayalı tıp bilgisi ile önerilmez.

Alzheimer hastalığından *sekonder korunma* kognitif bozulması olan ancak demansı olmayan hafif kognitif bozukluk hastalarında Alzheimer hastalığı gelişmesini önlemeye yöneliktir. Elimizde net veriler bulunmamakla beraber değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması hastaların hafif kognitif bozukluk evresinden Alzheimer hastalığına dönüşmesini geciktirebilir (Middleton ve Yaffe, 2010). Şimdiye kadar hafif kognitif bozuklukta kullanılıp başarıya ulaşmış bir ilaç tedavisi yoktur. Asetilkolinesteraz inhibitörlerini hafif kognitif bozukluk hastalarında kullanan 8 çalışmayı derleyen bir metaanalizde aktif ilaç kullanımının Alzheimer hastalığına dönüşme oranlarında bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (Raschetti ve ark., 2007). Bu çalışmaların süresi 16 hafta ile 3 yıl arasında değişmektedir. Ayrıca bu metaanalizde kognisyon yanında sekonder sonlanım ölçütlerinin çoğu da negatiftir. Hafif kognitif bozukluk hastalarında Memantin kullanımı ile ilgili elimizde yeterli veri yoktur. Ayrıca hafif kognitif bozukluk hasta grubunda antiinflatuar, nootropik ilaçlar, vitamin E ve ginkgo biloba gibi ilaçların kanıtlanmış bir etkisi bulunmamaktadır.

Alzheimer hastalığında kognitif stimülasyon veya rehabilitasyon özellikle erken evredeki hastalarda denenebilir (Sitzer ve ark., 2006). Ancak bu yaklaşımlar ile ilgili elimizde kanıtla dayalı tıp bilgisi ile kesin veriler olmadığı ve ilaç tedavisinin hiç bir zaman yerini tutmayacağı unutulmamalıdır. Uğraşı tedavisi hastaların fonksiyonelliğini düzeltebilir ve bakım verenin yükünü azaltabilir (Hirsch, 2007).

Alzheimer hastalığı tedavisinde şimdiye kadar nootropik ilaçlar, ginkgo biloba, antiinflatuar ilaçlar, vitaminler ve antioksidanlar denenmiş ancak bu ilaçların hastalık

üzerine etkileri kanıtlanamamıştır. Nonstreoidal antiinflamatuvar ilaçların ve antihipertansiflerin uzun süreli kullanımının Alzheimer hastalığı riskinin azaltılması ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak hastalığın başlangıcından sonra verildiğinde bu ilaçların kesin bir yararı gösterilememiştir (Jaturapatporn ve ark., 2012; Yasar ve ark., 2013).

Alzheimer hastalığı tedavisinde bir ilacın yararlı olduğunu söyleyebilmek için kognitif işlevlerin yanısıra klinik olarak da gözlenebilir bir etkisinin olması (günlük yaşam aktiviteleri ve genel klinik izlenim) gerekmektedir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonisti Memantin günümüzde kanıta dayalı tıp bilgisiyle Alzheimer hastalığı tedavisinde etkileri gösterilmiş moleküllerdir (Hort ve ark., 2010). Asetilkolinesteraz inhibitörleri hafif-orta evre, Memantin orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde endikasyon almışlardır. İleri evre Alzheimer hastalığı olan hastalarda da asetilkolinesteraz inhibitörlerinin yararı gösterilmiştir.

Asetilkolin bellek işlevleri için en önemli nörotransmitterdir. Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri edilince asetilkolin yıkımını önler ve nöronal sinapstaki asetilkolin miktarını arttırarak kolinerjik sinapslardaki etkisini uzatır. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kognitif fonksiyonlarda, günlük yaşam aktivitelerinde ve genel klinik izlenimde istatistiksel olarak belirgin etkileri gösterilmiştir. Bütün asetilkolinesteraz inhibitörleri yapılan çalışmalarda ortaya çıkan ortak sonuç plaseboya göre anlamlı farklılığa yol açmasının yanısıra, 6. ayda başlangıç noktasından daha iyi durumda olma ve 1. yılda başlangıç noktasına dönmedir. Cochrane derlemelerine göre asetilkolinesteraz inhibitörleri olan Donepezil, Galantamin ve Rivastigmin ile 6 ay-1 yıl süren bir tedavi, kognisyonu ölçen ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) skalasında ortalama 2,7 (1.4-3.9) puan arasında değişmekte - toplam puan 70) puanlık bir yarar sağlamaktadır (Birks, 2006). Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda 5 yıla kadar uzanan uzatma verileri bulunmaktadır. Bu verilere göre uzun süreli asetilkolinesteraz inhibitörlerini kullanan hastalar hiç kullanmayanlara göre kognitif ve günlük yaşam aktivite skorları olarak daha iyi durumdadırlar (Winblad ve ark., 2006). Ancak bu veriler kontrol grubunun olmaması ve izlenen hasta sayısının azlığı nedeniyle dikkatle ele alınmalıdır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ayrıca bu ilaçların davranışsal semptomlara (özellikle ajitasyon,

agresyon), hastanın otonomisine, bakıcı yüküne ve dolayısıyla maliyete olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Trinh ve ark., 2003).

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kolinerjik periferik yan etkilerinin olması günlük pratikte zaman zaman zorluklar yaratabilmektedir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, diyare ve kilo kaybıdır. Ayrıca kas krampları, sık idrara gitme, baş ağrısı, bradikardi, kardiyak ileti bozuklukları, uyku bozuklukları ve ajitasyon diğer yan etkileri arasında yer almaktadır. Genel olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri ile etkin dozlara çıkıldıkça yan etki görülme oranları da artmaktadır. Hastalarda yan etkilerden kaçınmak için ilaçlar tok olarak ve sabah saatlerinde kullanılmalıdır. Günde iki kez kullanılan Rivastigmin'in oral formunun ikinci dozu gece geç saatlerde uyku bozukluğu yapabileceğinden verilmemelidir. Yan etkileri azaltmak için dikkat edilmesi gereken kurallardan biri asetilkolinesteraz inhibitörlerinin titrasyon süresine uymak gerekliliğidir. Yan etkiler nedeniyle bir doz tolere edilemezse tolere edilebilen bir önceki basamak idame dozu olarak seçilmelidir.

Ülkemizde ve dünyada kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin'dir. Donepezil 5-10 mg/gün dozunda, Rivastigmin kapsül-solüsyon formülasyonu olarak 6-12 mg/gün dozunda veya yama formu olarak 4,6 mg/gün (5cm²) ve 9,5 mg/gün (10cm²) dozunda, Galantamin 16-24mg/gün dozunda etkin olarak kullanılabilir. Rivastigmin yama formunun yakın gelecekte ülkemize de gelmesi beklenen 15cm²'lik bir formülasyonu daha vardır. Rivastigmin yama formunun tolerasyonu oral formuna göre daha iyidir. Bu moleküllerin hepsi için söylenebilecek ortak bilgi önerilen terapötik aralıkta dozları arttıkça yararlı etkilerinin de fazla olacaktır. Donepezil'den farklı olarak Rivastigmin butirilkolinesteraz enzim inhibisyonu, Galantamin ise nikotinik reseptör modülasyonu yapar. Ancak klinik pratikte bu etkilerin yararlarının ne olduğu net değildir. Etkinlik açısından bir asetilkolinesteraz inhibitörünün diğerine daha üstün olduğu konusunda kesin olarak kanıtlanmış bir bilgi birikimi yoktur. Ancak bir asetilkolinesteraz inhibitörü kullanan Alzheimer hastasında kognitif durum beklenenden daha kötüye gidiyorsa diğeri denenebilir.

Alzheimer Hastalığı tedavisinde kullanılan diğer bir molekül olan Memantin, NMDA reseptörünün parsiyel antagonistidir. Memantin NMDA reseptörlerini göreceli olarak zayıf bloke ederek glutamati azaltır ve kalsiyumun hücre içine patolojik olarak girişini önler.

Memantin orta-ileri Alzheimer hastalığının kognitif semptomlarına ve günlük yaşam aktivitelerine etkilidir (Winblad ve ark., 2007). Bir Cochrane derlemesinde günlük 20mg Memantin orta-ileri Alzheimer hastalığında, 6 aylık bir süre içinde ciddi bozulma batarya skalasında ortalama 3 puanlık ve günlük yaşam aktivitelerinin ölçüldüğü ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living) skalasında 1,3 puanlık bir düzelme sağlamıştır (McShane ve ark., 2006). Memantin için erken evre Alzheimer hastalığında yararlı olduğunu gösteren tutarlı çalışmalar yoktur (Schneider ve ark., 2011). Çalışmaların geneline bakıldığında erken evre Alzheimer hastalığında az da olsa bir klinik iyileşme sağladığı görülmüştür ancak bunun klinik olarak anlamının ne olacağı tartışmalıdır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve Memantin ile yapılan retrospektif çalışmalar ve Donepezil ile Memantin birlikte kullanımına dair yapılan bir randomize çalışma kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre ek yarar sağlayabileceğini göstermiştir (Tariot ve ark., 2004). Buna karşın daha yakın zamanda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada kombinasyon tedavisinin üstünlüğü gösterilememiştir (Porsteinsson ve ark., 2008; Howard ve ark., 2012). Dolayısıyla seçilmiş hastalarda kullanılmakla beraber kombinasyon tedavisi ile ilgili kanıta dayalı tıp bilgisi yeterli değildir. Memantin davranışsal semptomlara da yararlı etki gösterebilir. Özellikle hastalarda ajitasyonu azalttığı ile ilgili veriler bulunmaktadır.

Tablet ve solüsyon formları olan Memantin 20mg/gün dozunda tek doz olarak kullanılabilir, Memantin kullanan hastalarda yan etkiler nadir görülmektedir. Yan etkiler arasında baş ağrısı, konfüzyon, vertigo ve halüsinasyonlar sayılabilir. Memantin böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve eğer gerekiyorsa dozu azaltılmalıdır.

Alzheimer hastalarında elimizdeki ilaçlar beklenen yararın var olduğu düşünüldüğü müddetçe kullanılmaya devam edilmelidir. Eğer hastada kognitif ve davranışsal olarak hiçbir beklenti yoksa ilaçların kesilmesi düşünülebilir. Ancak bazen ilaçlar kesildiğinde özellikle davranışsal semptomların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (Singh ve Dudley, 2003).

Alzheimer hastalarında depresyon, halüsinasyon, hezeyan, uykusuzluk, mani, ajitasyon, apati ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik-davranışsal semptomlar sık görülür. Bu yakınmalara yönelik kognitif semptomlar için kullanılan ilaçların yanında antidepresanlar ve antipsikotikler başta

olmak üzere çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Alzheimer hastalarında davranışsal semptomlara yönelik ilaçları seçerken çok dikkatli olunmalıdır. Bu gruptaki ilaçların bazılarının antikolinerjik etkileri ile kognisyonu daha da bozabileceği hatta antipsikotiklerde olduğu gibi ölüme kadar giden yan etkilerinin olabileceği akılda tutulmalıdır (Gill ve ark., 2007). Depresyon tedavisinde trisiklik antidepresanlar gibi antikolinerjik etkileri olan ilaçlar tercih edilmemelidir. Yan etki potansiyelleri nedeniyle tipik nöroleptikler ve benzodiazepinler çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Davranışsal belirtiler için kullanılacak ilaçlar düşük dozlarda başlanmalı ve yavaş arttırılmalıdır.

Sonuç olarak Alzheimer hastalığının etyopatogenezi ve tedavisi tek başına kolinerjik eksiklikle veya glutamat toksisitesi ile sınırlı değildir. Gelecekte Alzheimer hastalığı fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ile antiamiloid, antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve tau proteininin fosforilizasyonunu sınırlayan ilaçların tedavide kullanılması gündeme gelecektir. Önümüzdeki yıllarda Alzheimer hastalığının tedavisi kadar koruyucu tedavi yaklaşımlarının da önemli yer tutacağı düşünülmektedir. Alzheimer Hastalığı için risk faktörleri bulunan bireyler belirlenerek kişiye özgü tedavi yaklaşımları yakın gelecekte geliştirilmesi umulmaktadır.

Vasküler Demans

Vasküler demans ikinci sıklıkta görülen demans nedenidir ve Alzheimer hastalığı birlikteliği (karma demans) sık olarak görülür. Vasküler demanslı hastalar 3 ana grupta incelenebilir multi-infarkt demans, stratejik infarkt demansı ve subkortikal küçük damar hastalığına bağlı demans. Vasküler demansta tedavinin ilk hedefi yeni damarsal lezyonları ve olası komplikasyonları önlemektir. Dolayısıyla altta yatan nedene göre antiagregan, antikoagülan, antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır. Yapılan bir metaanalizde Aspirin kullanımının kognitif durumu iyileştirdiğine dair net bir bilgi yoktur (Rands ve ark., 2000). Benzer şekilde nootropik ilaçların ve kalsiyum kanal blokörlerinin de vasküler demansta yararı kesin olarak gösterilememiştir.

Vasküler demanslı hastalar için şimdye kadar Donepezil, Galantamin ve Rivastigmin ile yapılan plasebo kontrollü, büyük ölçekli çalışmalarda bu ilaçların yararları çeşitli oranlarda bildirilmiştir (Kavirajan ve ark., 2007). Ancak vasküler demansta asetilkolinesteraz inhibitörleri çalışmalarının tamamı sonlanım ölçütlerini karşılamamıştır. Her üç ilaç için yapılan Cochrane meta-analizleri benzer sonuçlar vermektedir. Sonuç olarak asetilkolinesteraz inhibitörlerinin vasküler demansta etkileri küçük ölçeklidir ve esas olarak kognisyon ve global izlem üzerinedir. Buna karşın günlük yaşam aktivitelerinde kolinesteraz inhibitörlerinin etkileri net değildir.

Vasküler demansta Memantin (20mg/gün) ile plasebo kontrollü, randomize, 6 aylık izlemler yapılmış 2 çalışma bulunmaktadır (Kavirajan ve ark., 2007). Bu çalışmalarda Memantin kognisyon ve davranışta düzelmeye sağlamış ancak bu klinik global ölçümlere yansımamıştır. Alt grup analizinde en çok yararın küçük damar hastalığına bağlı demanslı grupta olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak elimizdeki bilgiler ile asetilkolinesteraz inhibitörleri ve Memantin'in vasküler demanslı hastalarda kullanılmasına dair net bir bilgi yoktur. Bu gruptaki her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve özellikle Alzheimer hastalığı birlikteliği bulunduğu anda bu ilaçların başlanması önerilmektedir.

Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demansta kognitif tutulum, ekstrapiramidal sistem tutulumu ve psikiyatrik belirtiler eş zamanlı ya da hastalık seyrinin değişik evrelerinde birbiri ardına ortaya çıkabilir. Kognitif bulgulara ek olarak parkinsonizm ve psikiyatrik belirtilere karşı tedavi yaklaşımında bulunulabilir.

Lewy cisimcikli demans hastalarının beyinlerinde belirgin kolinerjik eksiklik bulunur. Bu mantıkla asetilkolinesteraz inhibitörleri Lewy cisimcikli demans hastalarında denenmiştir. Şimdye kadar Lewy cisimcikli demanslı hastalarda asetilkolinesteraz inhibitörleri Rivastigmin ve Donepezil ile iki büyük ölçekli, plasebo kontrollü, çift-kör çalışma yapılmıştır. Rivastigmin ile yapılan çalışmaya 120 hasta katılmış ve 20. hafta sonunda plaseboya kıyasla mini mental durum muayene puanlarında hafif bir düzelmeye görülmüştür.

rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (McKeith ve ark., 2000). Klinisyenin değerlendirdiği global durum ölçeğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rivastigmin alan hastalarda apati, anksiyete, delüzyonlar ve halüsinasyonlarda anlamlı olarak düzelme görülmüştür. Ayrıca dikkat ve reaksiyon zamanı testlerinde de aktif ilaç kullanan hastalarda istatistiksel olarak belirgin yarar bildirilmiştir. Bu çalışmaya katılan ve Rivastigmin kullanan hastalarda parkinsonizmde belirgin kötüleşme bildirilmemiş sadece 4 hastanın tremorunda artma gözlenmiştir. Lewy cisimcikli demans hastalarında yapılan diğer büyük randomize plasebo kontrollü çalışma Donepezil (3, 5, 10 mg/gün) ile 140 hastada, 12 hafta süreyle yapılmıştır (Mori ve ark., 2012). Minimal durum değerlendirmesi ve nöropsikiyatrik envanter dahil olmak üzere kognitif ve davranışsal ölçeklerin bir çoğunda günlük 5-10mg Donepezil alan hastalar anlamlı olarak düzelme göstermişlerdir. Yüksek doz Donepezil tedavisi global fonksiyonda da düzelmeye neden olmuştur. Donepezil alan hastalar plasebo ile karşılaştırılınca daha az apati, anksiyete, kognitif dalgalanma, hezeyan ve hallüsinasyon oranlarına sahiptir. Donepezil bu çalışmada parkinsonizm bulgularında belirgin kötüleşme yapmamıştır. Lewy cisimcikli demans hastalarında diğer asetilkolinesteraz inhibitörü Galantamin ile küçük vaka serilerinde ve açık çalışmalarda yararlı olduğuna dair bildiriler vardır.

Alzheimer hastalığı tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan NMDA antagonisti Memantin ile Lewy cisimcikli demans hastalarında yakın zamanda iki tane randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışma tamamlanmıştır. Ancak bu iki çalışmanın sonuçları birbirleri ile uyumlu değildir. Bu çalışmalardan 199 hasta ile yapılan 24 haftalık olanda Memantin global durumda bir düzelme yapmış ve nöropsikiyatrik envanter skorlarında plaseboya göre belirgin iyileşme göstermiştir (Emre ve ark., 2010). Buna karşın kognitif test puanları ve günlük yaşam aktivitesi puanları arasında gruplar arasında değişiklik olmamıştır. Yan etki oranları plasebo ile Memantin arasında benzerdir. Parkinson Hastalığı Demansı ve Lewy Cisimcikli Demanslı hastaların katıldığı 6 aylık diğer bir çalışmada Memantin kullanan Lewy cisimcikli demanslı hasta grubunda nöropsikiyatrik envanter puanlarında belirgin bir iyileşme olmuş fakat bu iyileşme kognitif testlere ve günlük yaşam aktivite skorlarına yansımamıştır (Aarsland ve ark. 2009). Bu çalışmada da yan etkiler Memantin ve plasebo arasında benzer oranda görülmüştür.

Sonuç olarak eldeki veriler her ne kadar yeterli olmasa da Lewy cisimcikli demans hastalarında kolinesteraz inhibitörlerinin denenebileceği yönündedir (Rolinski ve ark., 2012). Memantin'in bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi elimizde yoktur.

Parkinson Hastalığı Demansı

Parkinson hastalığı demansı hastalarının beyinlerinde belirgin asetilkolin eksikliğinin bulunmasından hareket edilerek asetilkolinesteraz inhibitörleri bu hasta grubunda denenmiştir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan büyük ölçekli, plasebo kontrollü, çift kör ilk çalışma Rivastigmin iledir. Bu çalışmada 541 Parkinson hastalığı demansı hastası plasebo veya Rivastigmin'i (6-12 mg/gün) 26 hafta alacak şekilde randomize edilmiştir (Emre ve ark. 2004). Primer sonlanım ölçütü olan kognitif performansta ve global ölçeklerde aktif ilaç alanlarda düzelme görülmüştür. Sekonder etkinlik ölçütleri olan nöropsikiyatrik envanter, kelime akıcılığı, saat çizimi, bilgisayarlı dikkat testleri ve fonksiyonel ölçeklerde de Rivastigmin kullanan hastalarda düzelme saptanmıştır. Bulantı ve kusma Rivastigmin alan grupta en sık görülen yan etkiler olmuştur (%29 vs. %16,6). Rivastigmin alan hastaların %10'unda yan etki olarak tremorda kötüleşme bildirilmiş (palseboda %4), ancak Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği puanlarında iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Bu molekülün etkinliğini uzun süreli takiplerde de devam ettirdiği gösterilmiştir. Rivastigmin Parkinson hastalığı demansında kullanılmak üzere Avrupa ve Amerika ilaç dairelerinden onay almıştır.

Yapılan bir başka büyük ölçekli, plasebo kontrollü çalışmada 10 mg Donepezil ile Parkinson hastalığı demansı olan hastaların kognitif ve genel değerlendirme ölçeklerinde yararlı etkiler gösterilmiştir (Dubois ve ark., 2012). Ancak Donepezil ile bu hasta grubunda günlük yaşam aktivitesi ve davranışsal ölçeklerde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Galantamin'in ile bu hasta grubunda yararlı olabileceğine dair küçük ölçekli ve açık çalışmalar vardır.

Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda bir parsiyel glutamat antagonisti olan Memantin ile iki büyük randomize plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Aarsland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Parkinson hastalığı demansı hastalarında Memantin'in etkinliği değerlendirilmiş ve global etki skalasında Memantin lehine farklılık bulunmuştur (Aarsland ve ark. 2009). Buna karşın minimal durum değerlendirme ve nöropsikiyatrik envanter ölçeklerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Daha büyük ölçekli diğer bir çalışmada

Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda kognitif, global etki ve nöropsikiyatrik envanter skalalarında plaseboya göre bir farklılık bulunmamıştır (Emre ve ark., 2010).

Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesine ve eldeki göre bu hasta grubunda asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılabilir (Rolinski ve ark., 2012).

Frontotemporal Demans, Progresif Supranükleer Felç, Kortikobazal Dejenerasyon

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ışığında frontotemporal demans, progresif supranükleer felç ve kortikobazal dejenerasyon için kognitif semptomlara yönelik kabul görmüş bir tedavi yaklaşımı yoktur. Frontotemporal demanslı hastalarda yapılan birkaç küçük ölçekli çalışmada kolinesteraz inhibitörleri ve Memantin'in yararı gösterilememiştir. Frontotemporal demanslı hastalar ile yapılan bazı çalışmalarda serotonin geri alım inhibitörlerinin davranışsal belirtilere yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu veriler çelişkilidir.

Sonuç olarak elimizdeki bilgilerle bu hasta grubunda kognitif semptomların tedavisine yönelik bir tedavi bulunmamaktadır (Sorbi ve ark., 2012).

Huntington Hastalığı

Huntington hastalığında kognitif bulguların tedavisi için yararı gösterilen herhangi bir ilaç tedavisi yoktur (Mestre ve ark., 2009).

Prion Hastalıkları

Günümüzde prion hastalıkları için önerilebilecek bir tedavi yoktur (Stewart ve ark., 2008).

Otoimmün Ensefalitler

Nadir görülen otoimmün ensefalitler ile ilgili olarak plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Paraneoplastik ensefalitlerin tedavisi öncelikli olarak tümörün çıkartılması veya tedavi edilmesine dayanır. Otoimmün ensefalitlerde steroidler ile birlikte immünglobulinler veya plazmaferez ve son olarak ilk basamakta istenilen yarar elde

edilemediğinde siklofosfamid veya rituksimab gibi tedaviler kullanılabilir (Tüzün ve Dalmau, 2007). Bu özel hasta grubuna semptomlar başladıktan sonra çok hızlı bir şekilde tedaviye başlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, ve ark. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 613–618.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.

Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, ve ark. NIH State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010;27(4):1-27.

Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, ve ark. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27(10):1230-8.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, ve ark. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509–2518.

Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, ve ark. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 969–977.

Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003157.

Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, ve ark. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146(11): 775-786.

Hirsch C. Community-based occupational therapy improved daily functioning in older patients with dementia. *ACP J Club* 2007;146:34

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236–1248.

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, ve ark. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893-903.

Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD006378. doi: 10.1002/14651858.CD006378..

Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-92

McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, ve ark. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356(9247):2031-6.

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154.

Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD006455.

Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(3): 915–924.

Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012;72(1):41-52.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-9.

Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, issue 4. art. no.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858.CD001296.

Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338.

Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD006504.

Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(8):991-8.

Singh S, Dudley C. Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:282-4.

Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:75-90.

Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, ve ark. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1159-79

Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GF, Knight RS. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008; 70(15): 1272–1281.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3):317-324.

Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210–6.

Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13(5): 261–271.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-7.

Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, ve ark. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):353-63.

Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, ve ark. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013;81(10):896-903